

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität

Untersuchungen hepatisch und extrahepatisch
gebildeter Proteine zur Diagnose und Differen-
tialdiagnose akuter und chronischer Leberer-
krankungen.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizi-
nischen Fakultät der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz.

vorgelegt von
Stefan KAPP
aus Mainz

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0056

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität

Untersuchungen hepatisch und extrahepatisch
gebildeter Proteine zur Diagnose und Differen-
tialdiagnose akuter und chronischer Leberer-
krankungen.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizi-
nischen Fakultät der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz.

vorgelegt von
Stefan KAPP
aus Mainz



Dekan:	Prof. Dr. K.H. Bäßler
Referent:	Prof. Dr. W. Prellwitz
Koreferent:	Prof. Dr. P. Schölmerich

Im Rahmen der klinisch-chemischen Diagnose entzündlicher Lebererkrankungen werden heute im allgemeinen folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Untersuchungen zur Beurteilung der Leberzellschädigung
cytoplasmatische Substanzen: Aktivität der GPT, Aktivität der GOT, Serumeisenspiegel
mitochondrale Substanzen: Aktivitäten der GLDH und GOT
2. Untersuchungen der Exkretionsleistungen der Leber
endogene Clearance: Bilirubin, Kupfer, Cholesterin, Aktivität der alkalischen Phosphatase, der Leucinaminopeptidase und der gamma-Glutamyltranspeptidase
exogene Clearance: Bromtaleintest
3. Untersuchungen der Syntheseleistungen der Leber
Bestimmung der hepatisch gebildeten Gerinnungsfaktoren, des Caeruloplasmins und des Haptoglobins
Untersuchungen der extrahepatisch gebildeten Immunglobuline zur Kontrolle der Reaktionslage des RES
Serumelektrophorese, quantitativ immunologische Bestimmung von gamma-G, gamma-A und gamma-M Globulin.

Über die Bedeutung der Serumaktivitätsbestimmung von Enzymen und der übrigen klinisch-chemischen Untersuchungen zur Beurteilung der Schädigung der Hepatocyten und der Exkretionsleistung soll in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden. Die Untersuchungen der Syntheseleistung sind für die Beurteilung der Lebererkrankungen von erheblicher Bedeutung. KOLLER (48), PRELLWITZ (69, 70) und andere beschrieben die Verminderung der Serumkonzentration hepatisch gebildeter Proteine, insbesondere der Gerinnungsfaktoren II und V und des Haptoglobin und Caeruloplasminspiegels bei chronisch entzündlichen Lebererkrankungen. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß für die Beurteilung des Schweregrades einer akuten Hepatitis praktisch nur die Verminderung der Gerinnungsfaktoren von Bedeutung ist. Die Enzymaktivitäten der Transaminasen oder der Serumbilirubinspiegel erlauben keine Differenzierung des klinischen Verlaufes einer Hepatitis. Bei chronisch aggressiven Hepatitiden und besonders bei

Leberzirrhosen sind, abgesehen von akuten Schüben, die Enzymaktivitäten und die Zeichen der Exkretionsleistung im Serum häufig nicht signifikant verändert. Besonders bei diesen Erkrankungen ist die Beurteilung der Syntheseleistung der Leber als eine der wichtigsten Funktionen von ausschlaggebender Bedeutung. Von COLOMBI und Mitarbeitern (13) wurde zur Beurteilung des Schweregrades einer Lebererkrankung ein Index aus der Summe verschiedener Blutgerinnungsfaktoren vorgeschlagen.

Über das Verhalten der Immunglobuline bei akut entzündlichen und chronischen Erkrankungen der Leber haben GLEICHMANN und DEICHER (26, 27, 28) sowie FATEH MOGHADAM und Mitarbeiter (19) ausführlich berichtet. Danach kommt es bei akuten und chronischen Erkrankungen der Leber zu einem signifikanten Anstieg der extrahepatisch gebildeten Immunglobuline im Serum. Auch in größeren Untersuchungsreihen wurden diese Ergebnisse in der neueren Zeit von NEUMAYR (64) und ROSER (79) bestätigt.

In dieser Arbeit wurden bei gesunden Probanden und Patienten mit bioptisch und/oder klinisch-chemisch gesicherter akuter und chronischer Hepatitis und Leberzirrhose die hepatisch synthetisierten Proteine Haptoglobin, Caeruloplasmin sowie die Thromboplastinzeit nach Quick und die Gerinnungsfaktoren II und V und die extrahepatisch gebildeten Immunglobuline gamma-G, gamma-A und gamma-M untersucht.

Dabei interessierten folgende Fragen:

1. Welche dieser klinisch-chemischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen besitzen den größten Aussagewert für die klinische Differentialdiagnose zwischen akuter und chronischer Hepatitis und Leberzirrhose ?
2. Bestehen gesicherte statistische Korrelationen zwischen den Serum- bzw. Plasmakonzentrationen dieser hepatisch und extrahepatisch synthetisierten Proteine?

Methodik

Patientengut

Die Untersuchungen wurden an 85 gesunden Probanden, 44 Patienten mit akuter Hepatitis, 70 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis und 85 Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt. Alle Patienten wurden stationär behandelt. Die Bestimmungen erfolgten bei der akuten Hepatitis auf der Höhe der Serumaktivitäten der Transaminasen, bei der chronisch aggressiven Hepatitis und der Leberzirrhose 2 bis 3 Tage nach der biotischen Untersuchung. Die Blutentnahme wurde morgens am nüchternen Patienten vorgenommen. Die Plasmagewinnung erfolgte mit gepuffertem Citrat (Behringwerke Marburg) im Verhältnis 1:10. Sämtliche Bestimmungen wurden am gleichen Tage durchgeführt.

Analysen

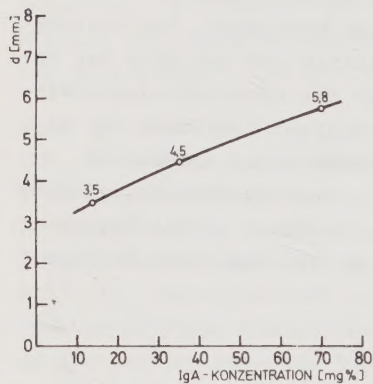
Gesamteiweißbestimmung

Das Gesamteiweiß wurde nach Biuret mit den Reagenzien der Firma Merck mechanisiert, am Analysenautomaten der Firma Eppendorf Modell 5010 bestimmt. Die benötigte Serummenge betrug 20 μ l.

Immunglobulinbestimmung durch einfache radiale Immunodiffusion nach MANCINI.

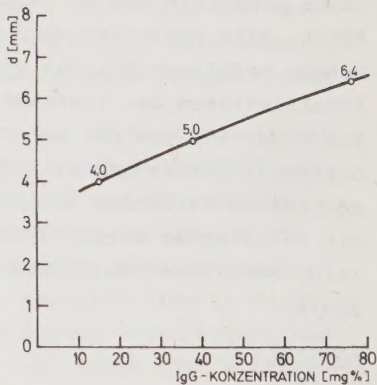
Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline erfolgte nach der von MANCINI und Mitarbeitern (58) angegebenen Methode der einfachen radialen Immunodiffusion. Dabei wurden die Tri-Partigen-Platten der Behring Werke Marburg benutzt. Zur Bestimmung von gamma-A und gamma-M Globulin wurde unverdünntes Patientenserum, für das gamma-G Globulin 1:10 verdünntes Serum eingesetzt. Die Auftragstellen 1-3 der vorgefertigten Agarplatten wurde mit Standard-Immunglobulinlösung der Behring Werke, die Auftragstellen 4-12 mit Patientenserum (5 μ l) beschickt. Die Inkubationszeiten betrugen für das gamma-A und gamma-G Globulin 50 Std., für das gamma-M Globulin 80 Std. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Durchmesser der Präzipitatringe auf

EICHKURVE
IgA - GLOBULIN



VERDÜNNUNG: 1/2 $\hat{=}$ 70 mg%
 1/4 $\hat{=}$ 35 mg%
 1/10 $\hat{=}$ 14 mg%

EICHKURVE
IgG - GLOBULIN



VERDÜNNUNG: 1/10 $\hat{=}$ 76 mg%
 1/20 $\hat{=}$ 38 mg%
 1/50 $\hat{=}$ 15 mg%

Abb. 1 Eichkurven für die quantitative immunologische Bestimmung der Immunglobuline

0,1 mm genau ausgemessen. Bei der Auswertung erfolgten Parallelbestimmungen des Durchmessers von ungefärbten und fixierten und mit Amidoschwarz 10 B angefärbten Platten. Dabei ergaben sich keine Unterschiede. Die Konzentrationsangabe in mg% für die verschiedenen Globuline erfolgte mit Hilfe einer Eichkurve. Dafür wurden Verdünnungsreihen des Standardserums der Firma Behring in der gleichen Weise wie beschrieben behandelt. Die Durchmesser in mm wurden auf der Ordinate, die Konzentrationsangaben in mg/100 ml auf der Abszisse halblogarithmisch aufgetragen (Abb. 1). Die Bestimmung des Albumins erfolgte in gleicher Weise.

Gerinnungsphysiologische Untersuchungen

Die Thromboplastinzeit nach Quick und die Faktoren II und V wurden mit Reagenzien der Firma Behring Marburg bestimmt. Die Gerinnungszeiten wurden in dem Koagulometer nach SCHNITGER und GROSS gemessen.

Haptoglobulinbestimmung

Die Bestimmung des Serumhaptoglobins erfolgte nach der sog. Aktivierungsmethode von JAYLE in der Modifikation von KLUTHE et al (46, 47).

In einem Erlenmeyerkolben wird ein Gemisch aus 10 ml 0,1 N Natriumazetatpuffer pH 4,4, 0,5 ml 0,01 N Jodlösung und 1 ml auf 0,11 N Verdünnung Äthylhydrogenperoxyd (ursprünglich 2-3 N) angesetzt. Der Inhalt dieses Kolbens wird in einen zweiten gegeben, in dem sich 0,02 ml Serum, 0,1 ml 1:40 verdünnte Hämoglobinstammlösung und 3,0 ml 0,1 N Kaliumjodlösung befinden. Es wird gemischt und nach 5 min. unter Zugabe von 2 Tropfen einer 2%igen Stärkelösung mit 0,01 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bis zum Umschlag der Farbe nach farblos titriert. Die Differenz der Titrationsmenge in ml und einem Leerwert multipliziert mit dem Eichkurvenfaktor 207 und einem temperaturabhängigen Faktor ergibt die Konzentration des Haptoglobins in mg/ml Serum.

Caeruloplasminbestimmung

Das Caeruloplasmin wurde kalorimetrisch als Phenoloxydase nach RAVIN bestimmt (73).

Es wird zunächst eine Lösung von 7,95 mM p-Phenylendiamin-Dihydrochlorit in 0,43 M Azetatpuffer pH 5,6 angesetzt, wobei der Puffer eventuelle mit 0,1 N Natronlauge bis zum angegebenen pH korrigiert wird. Es wird nun 1,0 ml dieser Lösung mit 20 μ l Serum 15 min. bei 25° C inkubiert; dann werden 200 μ l 460 mM Natriumazid zugegeben. Nach weiteren 15 min. wird die Analyse und ein mitangesetzter Leerwert gegen aqua dest in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke bei einer Wellenlänge von 546 nm im Zeiss-Photometer abgelesen. Die Extinktionsdifferenz zwischen Analyse und Leerwert multipliziert mit dem Eichkurvenfaktor 237 ergibt die Caeruloplasminkonzentration in mg/100 ml Serum.

Statistische Berechnungen

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte im zweiseitigen t-Test nach Student für unverbundene Stichproben. Der Mittelwert $\bar{x}$ und die Streuung s wurde nach üblicher Methode berechnet. In allen Tabellen werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und der Kontrolle mit -, + oder ++ bezeichnet.

- = zwischen den Gruppen besteht kein statistisch gesicherter Unterschied

+ = statistisch auffällige Differenz, 1 % = p = 5 %

++ = statistisch gesichert, p = 1 %

Gleichzeitig interessiert die Frage, ob zwischen bestimmten Parametern der einzelnen Versuchsgruppen Korrelationen bestehen. Zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen zwei statistischen Reihen wurde der Bravais-Pearson'sche Korrelationskoeffizient r berechnet. Der absolute Wert des Koeffizienten besteht stets zwischen 0 und 1,0. Der Wert 0 besagt, daß kein Zusammenhang zwischen beiden Parametern besteht. Ein Wert 1,0 entspricht einem funktionellen Zusammenhang. Je mehr

sich der Wert 1,0 nähert, desto enger ist der Zusammenhang zwischen den untersuchten Größen. Der Korrelationskoeffizient r wurde mit Hilfe der Geigy-Tabellen auf Signifikanz geprüft.

Ergebnisse

In Tab. 1 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen aller klinisch-chemischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen bei den gesunden Probanden und den verschiedenen Patientengruppen zusammengefaßt.

Das Gesamteiweiß ergab bei der Kontrollgruppe einen Mittelwert von 7,15 g%, bei Patienten mit akuter Hepatitis von 7,71 g%, bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis von 7,68 g% und bei Patienten mit Leberzirrhose von 7,54 g%. Ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen diesen Patientengruppen und der Kontrolle konnte nicht gefunden werden.

Das Immunglobulin gamma-G konnte im Serum der Kontrollgruppe in einer durchschnittlichen Konzentration von 980 mg/100 ml nachgewiesen werden. Patienten mit akuter Hepatitis zeigten gegenüber den gesunden Probanden eine signifikante Erhöhung auf 1680 mg/100 ml. In der Gruppe der chronisch aggressiven Hepatitis konnten durchschnittlich 1800 mg/100 ml, bei Leberzirrhosen 1990 mg/100 ml nachgewiesen werden. Gegenüber der Kontrolle sind diese Werte statistisch sicher erhöht. Gleiche Ergebnisse zeigten die Bestimmungen der Immunglobuline gamma-A und gamma-M.

Die Konzentration des Immunglobulins gamma-A betrug bei gesunden Personen im Mittel 138 mg/100 ml. Bei Patienten mit akuter Hepatitis 260 mg/100 ml, bei chronisch aggressiver Hepatitis 224 mg/100 ml und bei Leberzirrhose 238 mg/100 ml. Der Mittelwert des gamma-M Immunglobulins betrug in der Kontrolle 98 mg/100 ml, bei Patienten mit akuter Hepatitis 190 mg/100 ml, bei chronisch aggressiver Hepatitis 224 mg/100 ml und bei Leberzirrhose 238 mg/100 ml. In den drei Krankheits-

gruppen sind demnach die Immunglobuline gamma-A und gamma-M signifikant gegenüber normalen Kontrollpersonen erhöht. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Literatur überein (14, 19, 26, 27, 28).

Die quantitativ immunologisch ermittelte Albuminkonzentration ergab bei der Kontrolle einen Mittelwert von 3600 mg/100 ml. Bei Patienten mit akuter Hepatitis konnte mit 3510 mg/100 ml kein Unterschied festgestellt werden. Bei chronisch aggressiver Hepatitis dagegen war das Serumalbumin mit 3100 mg/100 ml auffällig gegenüber der Norm, bei Leberzirrhose mit 2200 mg/100 ml signifikant vermindert.

Das Serumhaptoglobin zeigte bei gesunden Probanden eine durchschnittliche Konzentration von 80 mg/100 ml, die bei Patienten mit akuter Hepatitis mit 71 mg/100 ml unverändert blieb. In der Gruppe mit chronisch aggressiver Hepatitis kam es gegenüber der Norm zu einem signifikanten Abfall auf 47 mg, bei der Leberzirrhose sogar auf 8 mg/100 ml.

Das Caeruloplasmin ergab bei der Kontrolle einen Durchschnittswert von 36 mg/100 ml. In der Gruppe mit akuter Hepatitis konnte mit 33 mg/100 ml kein Unterschied festgestellt werden. Eine auffällige Verminderung auf 25 mg/100 ml ergab sich bei chronisch aggressiver Hepatitis, während bei Leberzirrhose der Caeruloplasminspiegel sogar auf 12 mg% zurückging.

Die Thromboplastinzeit nach Quick beträgt bei Normalpersonen im Mittel 96 %. Bei akuter Hepatitis konnte mit durchschnittlich 80 % kein Unterschied gegenüber der Norm festgestellt werden. Auffällig vermindert ist die Thromboplastinzeit mit 75 % bei chronisch aggressiver Hepatitis, bei Leberzirrhose mit 56 % ist diese Verminderung statistisch signifikant.

Der Gerinnungsfaktor II zeigt bei gesunden Probanden einen Durchschnittswert von 85 %. Bei akuter Hepatitis kommt es zu einem statistisch auffälligen Abfall auf 60 %, während die Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis eine signifikante Verminderung auf 50 %, die mit Leberzirrhose sogar

Tab.2. Serumkonzentrationen von Gesamteiweiß, Immunglobulinen, Albumin, Haptoglobin, Coeruloplasmin, Quick-Wert und Plasmakonzentrationen von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit akuter Hepatitis und Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis.

		akute Hepatitis n = 44		chron.agg.Hepa. n = 70		Signifikanz
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Gesamteiweiß	g%	7,71	0,95	7,68	1,2	-
IgG	mg%	1680	480	1800	530	-
IgA	mg%	260	76	268	86	-
IgM	mg%	190	65	224	121	+
Albumin	mg%	3510	480	3100	410	+
Haptoglobin	mg%	71	19	47	15	++
Coeruloplas.	mg%	33	12	25	10	+
Quick-Wert	%	80	15	75	12	-
Faktor II	%	60	12	50	10	+
Faktor V	%	65	10	65	8	-

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Streuung

- = zwischen den Gruppen besteht kein statistisch gesicherter Unterschied

+ = statistisch auffällige Differenz: 1% = p = 5%

++ = statistisch gesicherte Differenz: p = 1%

Tab.3. Serumkonzentrationen von Gesamteiweiß, Immunglobulinen, Albumin, Haptoglobin, Coeruloplasmin, Quick-Wert und Plasmakonzentrationen von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis und Patienten mit Lebercirrhose.

		chron.agg. Hepa.		Lebercirrhose		Signifikanz
		n = 70		n = 85		
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Gesamteiweiß	g%	7,68	1,2	7,54	1,08	-
IgG	mg%	1800	530	1990	548	-
IgA	mg%	268	86	289	105	-
IgM	mg%	224	121	238	150	-
Albumin	mg%	3100	530	2200	540	+
Haptoglobin	mg%	47	15	8	6	++
Coeruloplas.	mg%	25	10	12	7	++
Quick-Wert	%	75	12	56	15	++
Faktor II	%	50	10	32	14	++
Faktor V	%	65	8	35	12	++

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Streuung

- = zwischen den Gruppen besteht kein statistisch gesicherter Unterschied

+ = statistisch auffällige Differenz: $1\% = p = 5\%$

++ = statistisch gesicherte Differenz: $p = 1\%$

Tab.4. Serumkonzentrationen von Gesamteiweiß, Immunglobulinen, Albumin, Haptoglobin, Coeruloplasmin, Quick-Wert und Plasmakonzentrationen von Gerinnungsfaktoren bei gesunden Normalpersonen und Patienten mit Lebercirrhose.

		Normalpersonen n = 85		Lebercirrhose n = 85		Signifikanz
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Gesamteiweiß	g%	7,15	0,62	7,54	1,08	-
IgG	mg%	980	214	1990	548	++
IgA	mg%	138	54	289	105	++
IgM	mg%	98	37	238	150	++
Albumin	mg%	3600	390	2200	540	++
Haptoglobin	mg%	80	18	8	6	++
Coeruloplas.	mg%	36	10	12	7	++
Quick-Wert	%	96	4	56	15	++
Faktor II	%	85	12	32	14	++
Faktor V	%	85	12	35	12	++

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Streuung

- = zwischen den Gruppen besteht kein statistisch gesicherter Unterschied

+ = statistisch auffällige Differenz: 1% = p = 5%

++ = statistisch gesicherte Differenz: p = 1%

auf 32 % zeigen. Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Bestimmung des Gerinnungsfaktors V. Normalpersonen zeigten hier einen Durchschnittswert von 85 %, Patienten mit akuter Hepatitis waren mit 65 % statistisch auffällig gegenüber der Norm vermindert. Bei Patienten mit Leberzirrhose betrug die Verminderung des Faktor V ebenfalls 65 %, während bei Leberzirrhose dieser Faktor mit 35 % signifikant gegenüber der Norm abgenommen hatte.

In der Tab. 2 sind die Ergebnisse der klinisch-chemischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis gegenüber der Gruppe mit akuter Hepatitis verglichen. Zwischen beiden Gruppen konnten keine statistischen Unterschiede in der Konzentration des Gesamteiweißes und der Immunglobuline gamma-G und gamma-A festgestellt werden. Lediglich das gamma-M Globulin war bei der chronisch aggressiven Hepatitis gegenüber der akuten Erkrankung auffällig erhöht.

Die hepatisch gebildeten Proteine zeigten folgende Ergebnisse: Albumin, Caeruloplasmin und der Faktor II waren bei der chronisch aggressiven Hepatitis gegenüber der akuten Form auffällig, das Haptoglobin signifikant vermindert. Die Thromboplastinzeit nach Quick und der Faktor V zeigten in beiden Gruppen kein unterschiedliches Verhalten.

In der Tab. 3 wurden die Werte der extrahepatisch und hepatisch gebildeten Proteine zwischen der Gruppe der Leberzirrhosen mit denen der chronisch aggressiven Hepatitis verglichen. In der Konzentration des Gesamteiweißes und der Immunglobuline gamma-B, gamma-A und gamma-M zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied. Der Serumalbuminspiegel war bei der Leberzirrhose gegenüber der chronisch aggressiven Hepatitis auffällig, das Haptoglobin, das Caeruloplasmin, der Quick-Wert, der Faktor II und der Faktor V signifikant vermindert. In der Tab. 4 wurden

Tab.5. Korrelationskoeffizienten r zwischen Gesamteiweiß sowie Albumin und den verschiedenen quantitativ immunologisch oder chemisch bestimmten Serumproteinen bei gesunden Normalpersonen und Patienten mit Lebercirrhose.

Korrelation zwischen:	Normalpersonen n = 85		Lebercirrhose n = 85	
	r	S ⁺	r	S ⁺
Ges.Eiweiß/ Albumin	0,4933	++	0,4156	++
Ges.Eiweiß/ IgG	0,3940	+	0,5448	++
Ges.Eiweiß/ IgM	0,2652	-	0,0754	-
Ges.Eiweiß/ IgA	0,3931	+	0,0144	-
Albumin / IgG	0,3549	+	0,1756	-
Albumin / IgM	0,2124	-	0,0086	-
Albumin / IgA	0,1250	-	0,2584	-
Albumin / Haptoglobin	0,3891	+	0,5130	++
Albumin / Quick-Wert	0,3907	+	0,5714	++
IgG / IgM	0,1632	-	0,1251	-
IgG / IgA	0,0636	-	0,4759	++
IgM / IgA	0,1546	-	0,0293	-

S⁺ = Signifikanz

r = Korrelationskoeffizient

- = statistisch unauffällig

+ = statistisch auffällig: $p > 0,01$ $p < 0,05$.

++ = statistisch signifikant: $p < 0,01$

die Serumkonzentrationen der verschiedenen Parameter bei Patienten mit Leberzirrhose gegenüber den Probanden verglichen. Das Gesamteiweiß zeigte dabei in beiden Gruppen keine Unterschiede, während die extrahepatisch gebildeten Immunglobuline und sämtliche hepatisch gebildeten Serum- oder Plasmaeiweiße signifikant gegenüber der Norm vermindert waren.

Die Konzentration der Immunglobuline ist demnach bei allen Stadien der entzündlichen Lebererkrankungen erhöht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen akuter, chronisch aggressiver Hepatitis und Leberzirrhose konnte nicht beobachtet werden. Damit wird der Aussagewert der Immunglobulinkonzentration im Serum bei Lebererkrankungen erheblich eingeschränkt. Die Vermehrung der Immunglobuline ist so eher als unspezifische Reaktion der immunkompetenten Zellen bei jeder Form einer chronisch entzündlichen Erkrankung anzusehen, wie sie von WUHRMANN, MÄRKI und WUNDERLY (108, 109) als Reaktionskonstellation beschrieben wurde. Im Gegensatz dazu bestätigen diese Befunde den hohen Aussagewert der Serumbestimmungen hepatisch gebildeter Proteine. Eine klinisch-chemische Differentialdiagnose zwischen akuter, chronisch aggressiver Hepatitis und Leberzirrhose gelingt lediglich durch Ermittlung der Konzentrationen des Albumins, Haptoglobins, Caeruloplasmins und der Gerinnungsfaktoren. Auch diese Ergebnisse stimmen mit anderen Untersuchungen überein.

Neben den statistischen Vergleichsuntersuchungen der verschiedenen Parameter bei Kontrollpersonen und den Krankheitsgruppen wurden die Korrelationskoeffizienten r zwischen hepatisch und extrahepatisch gebildeten Proteinen bei gesunden Probanden und Patienten mit Leberzirrhose bestimmt (Tab. 5). Bei den Normalpersonen fand sich ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen Gesamteiweiß und Albumin. Statistisch auffällige Korrelationen wurden zwischen Gesamteiweiß und dem

Immunglobulin gamma-G, zwischen Gesamteiweiß und Immunglobulin gamma-A, zwischen Albumin und gamma-G Globulin, zwischen Albumin und Haptoglobin und zwischen Albumin und der Thromboplastinzeit nach Quick beobachtet. Zwischen den Konzentrationen der übrigen Proteine bestand kein statistischer Zusammenhang. In der Gruppe der Leberzirrhosen wurden statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen folgenden Proteinen gefunden: Gesamteiweiß und Albumin, Gesamteiweiß und Immunglobulin gamma-G, Albumin und Haptoglobin, Albumin und Thromboplastinzeit nach Quick und **zwischen** dem Immunglobulin gamma-G und gamma-A.

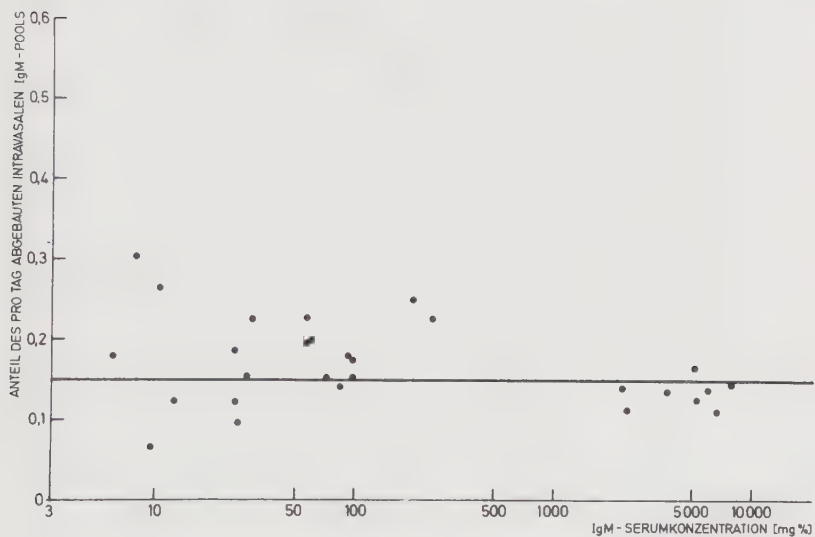
Diskussion

Für die Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit ist eine Diskussion über die Synthese und den Stoffwechsel der extrahepatisch und hepatisch gebildeten Proteine notwendig.

Immunglobuline

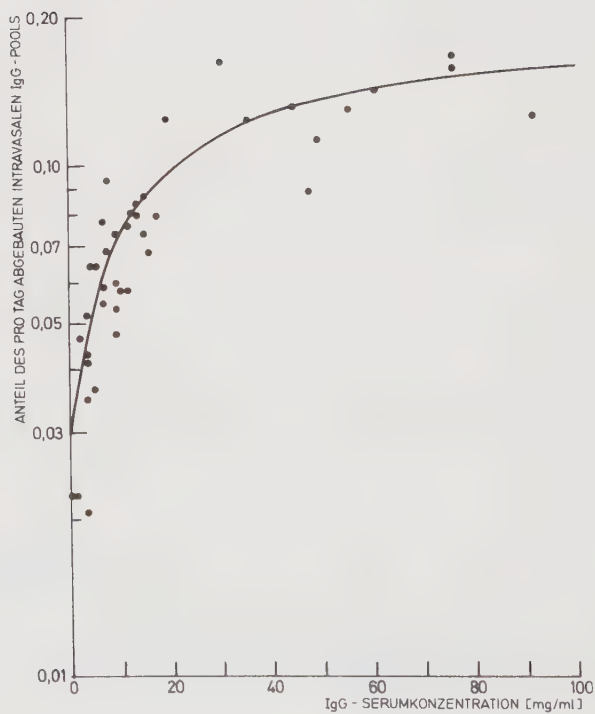
Der größte Teil der Antikörper gehören zu der Gruppe der Immunglobuline gamma-G, gamma-A und gamma-M (101). Ihre Haupteigenschaft ist die Fähigkeit, sich spezifisch mit Antigenen zu verbinden (33). Die Produktion der Immunglobuline kann spezifischen Zellen der lymphoiden Zellreihen zugeordnet werden, wobei die Plasmazellen in Lymphknoten, Milz und Knochenmark besonders aktiv sind (40). Jede Zelle baut Klassen, Subklassen und typengleiche Moleküle auf. Das bedeutet, daß eine Plasmazelle nur jeweils einen bestimmten Immunglobulintyp synthetisieren kann (38, 65). Die Bildung der Immunglobuline unterliegt dem Einfluß zahlreicher Faktoren. Das Alter des Organismus und die Antigene selbst spielen dabei eine erhebliche Rolle. Bei Personen, die einem ständigen antigenen Reiz ausgesetzt waren, fand man gegenüber der Norm deutlich erhöhte Antikörper- bzw. Immunglobulinsynthese (101). Die Wirkung eines zugeführten Antigens wird jedoch mit der Zeit schwächer.

Abb. 2



VERHÄLTNISS ZWISCHEN DER TÄGLICH ABGEBAUTEN MENGE DES INTRAVASALEN IgM - POOLS
UND DER IgM - SERUMKONZENTRATION (NACH WALDMANN T.A., STROBER W.) (102)

Abb. 3



VERHÄLTNIS ZWISCHEN DER TÄGLICH ABGEBAUTEN MENGE DES
INTRAVASALEN IgG - POOLS UND DER IgG - SERUMKONZENTRATION
(NACH WALDMANN T.A., STROBER W.) (102)

Im Gegensatz zu der Synthese sind die genauen Orte des Immunglobulinabbaues nicht bekannt. Es wird heute im allgemeinen angenommen, daß die Proteine und somit auch die Immunglobuline auf dem Wege der Pinocytose von phagozytierenden Zellen aufgenommen und intrazellulär abgebaut werden (12). Die verantwortlichen Zellen konnten bis heute noch nicht identifiziert werden. Es wird vermutet, daß sich die Zellen entweder im Blut selbst oder im unmittelbaren Kontakt mit der Gefäßwand befinden (40). Erste Untersucher nahmen an, daß die Leber der Hauptsitz des Immunglobulinabbaues sei (102). COHEN und Mitarbeiter (11, 12) fanden jedoch bei Untersuchungen an isoliert perfundierten Rattenlebern, daß nur 30 % des Immunglobulinabbaues in der Leber erfolgt. Bei diesen Ergebnissen sind allerdings nur die Leberparenchymzellen berücksichtigt. Die VON KUPFER'schen Sternzellen, die als Anteile des retikulo-histiocytären Systems zweifellos eine Rolle im Immunglobulinstoffwechsel spielen, sind nicht in Betracht gezogen worden (11). Bei der Beurteilung der Beeinflussung des Immunglobulinabbaues durch die jeweilige Serumkonzentration besteht keine Einigkeit. So wird zum einen eine sehr einfache Abhängigkeit angenommen, insofern, daß die pro Tag abgebaute Menge an gamma-G und gamma-M Globulinen dem entsprechenden Plasmaspiegel proportional sei (1, 9). Zum anderen steht ein ganzer Komplex unterschiedlicher Steuermechanismen zur Verfügung, die von WALDMANN und STROBER (102) zusammengestellt wurden (Abb. 2). Die gamma-A und gamma-M Globuline sollen unabhängig von der jeweiligen Serumkonzentration abgebaut werden. Pro Zeiteinheit werden also konstante Mengen der Immunglobuline A und M verstoffwechselt. Bei gamma-G Globulinen fand sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Abbaurate und der Serumkonzentration. Dies bedeutet, daß bei Personen mit hohem gamma-G im Serumspiegel die Abbaurate erhöht ist bzw. die biologische Halbwertszeit verkürzt ist (Abb. 3). Solche Verhältnisse finden sich z.B. bei Patienten

mit chronischen Infekten, Leberzirrhose und Gammopathien (14, 26).

Unter den zahlreichen pathologischen Zuständen, die mit einer Vermehrung der Immunglobuline einhergehen, sollen hier besonders die Erkrankungen der Leber und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Globuline diskutiert werden, wobei lediglich auf die entzündlichen Lebererkrankungen eingegangen werden soll. Bei den akuten Hepatitiden müssen zwei Formen unterschieden werden:

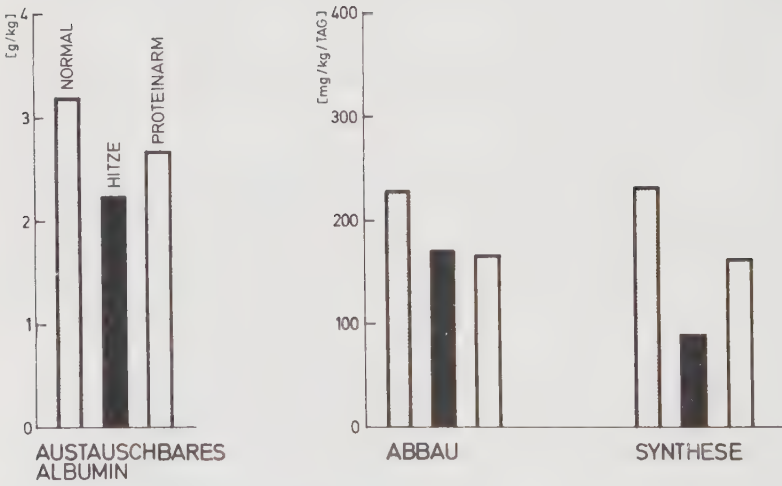
1. Erkrankungen mit kurzer Inkubationszeit
2. Erkrankungen mit längerer Inkubationszeit (Serumhepatitis).

Bei Verlaufskontrollen dieser beiden Erkrankungen fanden GILES und Mitarbeiter (25), daß es bei der ersten Form erst zu einem Anstieg von gamma-M und dann von gamma-G Globulinen kommt, wobei in der zweiten Phase die gamma-M Globuline wieder abfallen (25, 26, 107). Die zweite Form unterscheidet sich durch eine starke gamma-G-Vermehrung ohne vorausgegangenen Anstieg der gamma-M Globuline (25, 98, 107). Besonders hohe Immunglobulinkonzentrationen finden sich besonders im Serum von Patienten mit chronischen Leberentzündungen (1, 3, 26, 27, 28). Im allgemeinen sind dabei die drei wichtigsten Immunglobulinklassen (gamma-G, gamma-A und gamma-M) erhöht. Vereinzelt wurden jedoch auch vorwiegende Vermehrungen nur einer Komponente beobachtet. Dieser Anstieg der Immunglobuline bei Erkrankungen der Leber wurde in den vergangenen Jahren unterschiedlich gedeutet. Einige Theorien, die zum Teil nicht unwidersprochen blieben, sollen hier kurz angeführt werden. Eine dieser Hypothesen geht davon aus, daß sich im Verlaufe einer chronischen Lebererkrankung ein Kollateralkreislauf entwickelt, Dadurch werden Antigene, die sonst in der Leber abgebaut würden, vermehrt den extrahepatischen Zentren der Immunglobulinbildung zugeführt. Damit kommt es zu einer verstärkten gamma-Globulinbildung (59). Zum anderen sollen vermehrt freie Aminosäuren, die in der geschädigten Leber nicht zur Proteinsynthese heran-

gezogen werden, der extrahepatischen Immunglobulinbildung zugeführt werden (59). Bisher konnte jedoch nur für das Albumin eine Abhängigkeit der Syntheserate von der Menge der freien Aminosäuren nachgewiesen werden (80). Andere Hypothesen der Immunglobulinvermehrung bei Lebererkrankungen wurden von WUHRMANN und MÄRKI (108, 109) entwickelt. Nach der Meinung dieser Autoren geht die Proliferation von Elementen des retikulo-histiocitären Systems mit einer Vermehrung der gamma-Globuline einher. Sowohl bei der Hepatitis als auch den chronischen Formen der Leberentzündung ist die Vermehrung der Anteile des RHS beschrieben. Dadurch wäre eine reaktive Vermehrung der Immunglobuline möglich (108). Außerdem beobachteten diese Autoren eine Vermehrung der Plasmazellen des Knochenmarkes bei Leberzirrhose. Von den gleichen Autoren wird auch noch folgende Theorie diskutiert. In der geschädigten Leber werden die extrahepatisch gebildeten Immunglobuline langsamer abgebaut. Nach heutiger Auffassung findet der Katabolismus der Immunglobuline weitgehend durch intrazellulären Abbau in phagozytierenden Zellen und unter Umgehung der Leber statt (40).

Somit kann heute noch nicht eindeutig gesagt werden, wodurch die Erhöhung der Immunglobulinsynthese bei Lebererkrankungen ausgelöst wird. In der praktischen Diagnostik wird diese Immunglobulinvermehrung als Ausdruck der mesenchymalen Reaktion der Leber gewertet (10). Dem widersprechen die Mitteilungen von KINDLER und KOCH (44, 45), die zu dem Schluß kommen, daß sowohl die Immunglobuline als auch die papierelektrophoretisch aufgetrennten Serumproteinfraktionen kein spezifischer Index für die Mesenchymreaktion in der Leber sind. GLEICHMANN und DEICHER (26, 27) betonen, daß je nach der Ätiologie einer chronischen Lebererkrankung verschiedene Konzentrationen der Immunglobuline gamma-G, gamma-A und gamma-M beobachtet werden können. SEHERLOCK (95) vertritt jedoch die Ansicht, daß unter-

Abb. 4



BEI EINEM PROTEINARM ERNÄHRTEN KOLLEKTIV UND BEI HITZE SIND GEGENÜBER DER NORMALGRUPPE ERNIEDRIGT:
AUSTAUSCHBARE ALBUMINMENGE, ABBAU, SYNTHESE (NACH ROTHSCHILD M A et al) (80)

schiedliche Serumkonzentrationen der drei Immunglobulinklassen im allgemeinen keine Aussage über eine bestimmte Art der Leberschädigung gestatten. Aufgrund unserer Ergebnisse kann diese Ansicht von SHERLOCK unterstützt werden. Wir fanden einen relativ gleichmäßigen Anstieg aller drei Immunglobuline bei Patienten mit akuter Hepatitis, chron. aggressiver Hepatitis und Leberzirrhose. Beim Vergleich dieser Patientengruppen untereinander konnte lediglich zwischen dem gamma-G und gamma-A Globulin eine statistisch auffällige Differenz festgestellt werden. Eine Deutung dieses Befundes scheint nach den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich. Am wahrscheinlichsten ist die Erhöhung der Immunglobuline bei chronischen Lebererkrankungen als unspezifische Reaktion des immunkompetenten Apparates zu werten, wie wir sie bei jeder chronischen Entzündung finden können.

Die Synthese des Albumins erfolgt wie die zahlreicher anderer Plasmaproteine in der Leber (36, 39, 80, 84, 85). Diese Tatsache konnte an hepatektomierten Hunden zumindest für diese Spezies eindeutig festgestellt werden (51). Die Albuminproduktion wird durch mehrere endogene und exogene Faktoren beeinflusst (80, 81). Unter den exogenen Faktoren kommen der Nahrungsaufnahme und den Temperaturschwankungen besondere Bedeutung zu. In der intakten Leber des Erwachsenen kann die Albuminsynthese, bei einem ausreichend großen Angebot von Aminosäuren bis auf das doppelte gesteigert werden, während schon kurzfristiges Fasten und die damit verringerte Zufuhr an Aminosäuren schnell zur Erschöpfung der synthetisierten Gesamtmenge des Albumins führt (Abb. 4). Unter den endogenen Faktoren der Albuminsynthese muß vor allem das Thyrosin genannt werden. Es greift unspezifisch über eine allgemeine Steigerung des Stoffwechsels in die Synthese ein. DYKES (16) und ROTHSCILD und Mitarbeiter (80, 81, 82, 83) nehmen an, daß jede Änderung des Serumalbuminspiegels und des Albuminabbaues eine Veränderung der Albuminsynthesegeschwindigkeit bewirkt.

Der Plasmaspiegel des Albumins unterliegt verschiedenen Wechselwirkungen zwischen extra- und intravasalem Raum (76). ROTHSCCHILD (80, 81) konnte extravasales Albumin der Haut, der Muskulatur und parenchymatösen Organen wie Lunge, Pankreas und anderen nachweisen. Im Rahmen der Regulierung der Plasmaproteinkonzentration wurde von WUHRMANN und MÄRKI (108, 109) ein einfach inverses Verhalten von Albumin auf der einen und den alpha-Globulinen und dem Fibrinogen auf der anderen Seite angenommen. Die biologische Halbwertszeit des Albumins beträgt annähernd 25 Tage (57). Nach WETTERFORS (105) findet der Albuminabbau zum Teil im Plasmaraum oder einem mit diesem in raschem Austausch stehenden Pool statt. Annähernd 9 g/die werden in den Darm ausgeschieden und dort in Aminosäuren aufgespalten (54, 105, 108). Die so frei werdenden Aminosäuren können dann über die Darmschleimhaut wieder resorbiert und in der Leber zur Proteinsynthese verwandt werden.

Bei Zellschädigungen der Leber sinkt die Serumkonzentration aller in der Leber gebildeten Plasmaproteine ab. Klinisch fällt jedoch die Verminderung der Albumine besonders ins Gewicht (46). Bei einer Versuchsreihe an Patienten mit Leberzirrhose und Aszites wurde festgestellt, daß bei einem Drittel der Patienten die Albuminsyntheserate erhöht war, obwohl auch bei diesen die Albuminserumkonzentration auffallend niedrig gemessen wurde (81). Diese Konzentrationsabnahme des Serumalbumins ist vermutlich die Folge der bereits erwähnten veränderten Albuminverteilung, da bei diesen Patienten die Albuminabbaurate vermindert gefunden wurde. BJØRNEBOE und Mitarbeiter (7) hoben besonders hervor, daß bei allen Erkrankungen, die eine Erhöhung der Immunglobuline zeigten, die Serumalbuminkonzentration besonders vermindert war.

Das Haptoglobin ist ein Glykoproteid aus der Gruppe der alpha 2 Globuline (85). Nach Untersuchungen von KLUTHE und

MEYER (47) sowie PETERS und Mitarbeiter (66) ist die Leber der Syntheseort des Haptoglobins. Bei Erkrankungen der Leber wurde ein unterschiedliches Verhalten dieses alpha-Globulins beschrieben. Im Verlaufe der Hepatitis epidemica wurden sowohl normale als auch erniedrigte Serumkonzentrationen gefunden (69, 85). PRELLWITZ und HAMMAR (69, 70) fanden sowohl bei chronischer Hepatitis als auch bei Leberzirrhose eine signifikante Verminderung des Serumhaptoglobinspiegels und übereinstimmend mit anderen Faktoren eine statistisch gesicherte Vermehrung bei Verschlußikterus.

Ein weiteres alpha-Globulin, das nach Untersuchungen von STERNLIEB (93) ebenfalls in der Leber synthetisiert wird, ist das Caeruloplasmin. Unterschiedliche Serumkonzentrationen dieses Globulins wurden bei Patienten mit Lebererkrankungen beschrieben. LORENTZ und GASSDORF (53) fanden statistisch signifikant gegenüber der Norm erhöhte Caeruloplasminspiegel bei Patienten mit akuter Hepatitis, Leberstauung und Cholecystitis. Im Gegensatz dazu fanden PRELLWITZ und Mitarbeiter (69) bei Patienten mit akuter Hepatitis einen normalen Caeruloplasminspiegel, der jedoch bei Patienten mit chronischer Hepatitis und Leberzirrhose signifikant gegenüber der Norm vermindert war. FATEH-MOGHADAN und Mitarbeiter (19) und die oben genannten Autoren deuten die Verminderung des Caeruloplasmins als Ausdruck der gestörten Synthese der geschädigten Leberzelle.

Blutgerinnungsfaktoren

Mit Ausnahme des Faktor VIII ist die Leber der Syntheseort aller Blutgerinnungsfaktoren (15, 13, 48). Da die Gerinnungsfaktoren eine sehr kurze Halbwertszeit (Faktor V 12 Std., Faktor VII 4 Std.) haben, fällt bei einer Störung der Synthese der Leber die Plasmakonzentration dieser hepatisch gebildeten Proteine sehr schnell ab. Mit der Bestimmung der Gerinnungsfaktoren kann dadurch die aktuelle Syntheseleistung der Leber erfaßt werden. Die Bedeutung dieser Untersuchung für die Differentialdiagnose der verschiedenen Stadien entzündlicher Lebererkrankungen wurde von mehreren Autoren beschrieben (13,

48, 70, 71). COLOMBI und Mitarbeiter (13) haben einen Index aus der Summe der Plasmakonzentrationen der Faktoren II, V und VII vorgeschlagen. Dieser Index soll für die Beurteilung der Schwere einer Leberschädigung von besonderer Aussage sein.

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die große Signifikanz für die klinische Beurteilung von Lebererkrankungen. Im Gegensatz zu der unspezifischen Vermehrung der Immunglobuline im Serum von Patienten entzündlicher Lebererkrankungen gestattet die Beobachtung der in der Leber synthetisierten Proteine differenzierte Aussagen. Bei der akuten Hepatitis fanden sich auffällige Verminderungen der Gerinnungsfaktoren II und V, während die Thromboplastinzeit nach Quick gegenüber der Norm unverändert war. Dieses Ergebnis ist verständlich, da der sog. Quick-Wert eine Sumationsbestimmung für alle Gerinnungsfaktoren und des endogenen Systems ist. Nach unseren Untersuchungen ist eine klinisch-chemische Differenzierung zwischen akuter und chronisch aggressiver Hepatitis nur durch die Bestimmung hepatisch gebildeter Proteine möglich. Gegenüber der Gruppe mit akuter Hepatitis fanden sich bei Patienten mit chronisch aggressiver Lebererkrankung das Serum Albumin und das Caeruloplasmin und der Faktor II auffällig, das Haptoglobin signifikant vermindert. Klarer wird dieses Ergebnis bei dem Vergleich der chronisch aggressiven Hepatitis gegenüber der Leberzirrhose. In der letzten Gruppe sind sämtliche hepatisch gebildeten Proteine signifikant gegenüber der Gruppe mit chron. aggressiver Hepatitis vermindert.

Anhand der durchgeführten Korrelationsrechnungen zwischen Immunglobulinen und hepatisch gebildeten Proteinen konnte gezeigt werden, daß ein Zusammenhang zwischen extra- und intrahepatisch

synthetisierten Proteinen nicht besteht. Beide Gruppen müssen aufgrund der verschiedenen Bildungsorte völlig unabhängig voneinander gesehen werden. Die Vermehrung der Immunglobuline ist unspezifisch und gestattet keine weitere Differenzierung. während der Abfall der in der Leber produzierten Serum- oder Plasmaproteine von dem Schweregrad der Erkrankung abhängt. Die Tatsache eines korrelativen Verhaltens von Albumin, Haptoglobin und der Thromboplastinzeit nach Quick bestätigt, daß hier eine gemeinsame Synthesestätte angenommen werden muß und ein entsprechender Abfall dieser Proteine Hinweis auf eine Syntheseleistungsstörung der Leber gibt. Daß es jedoch auch andere Krankheitsbilder mit Albuminverminderung gibt, sollte dabei nicht außer acht gelassen werden. Eine Differenzierung dieser Erkrankungen ist dann jedoch mit Hilfe der Gerinnungsfaktoren möglich.

Zusammenfassung

Bei 85 Normalpersonen, 44 Patienten mit akuter Hepatitis, 70 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis und 85 Patienten mit Leberzirrhose wurden folgende extrahepatisch und intrahepatisch synthetisierte Proteine im Serum bzw. Plasma bestimmt:

Immunglobuline gamma-G, gamma-A und gamma-M
Serumalbumin, Haptoglobin und Caeruloplasmin
Thromboplastinzeit nach Quick
Gerinnungsfaktoren II und V

Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß die Serumkonzentration der Immunglobuline bei allen Patientengruppen gegenüber der Norm signifikant erhöht waren. Eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Stadien der entzündlichen Lebererkrankungen konnte mit Hilfe der Globuline nicht vorgenommen werden. Im Gegensatz dazu waren die hepatisch gebildeten Proteine unterschiedlich verändert. Bei akuter Hepatitis fand sich eine auffällige Verminderung der Gerinnungsfaktoren II und V gegenüber der Norm. Bei der chronisch aggressiven Hepatitis waren gegenüber der Norm alle hepatisch gebildeten Eiweiße vermindert. Bei Vergleichsuntersuchungen mit der Gruppe der akuten Hepatitiden war bei der chronisch aggressiven Hepatitis das Serumalbumin, das Caeruloplasmin und der Faktor II auffällig, das Haptoglobin signifikant gegenüber der akuten Hepatitis vermindert. Bei Vergleichsuntersuchungen zwischen chronisch aggressiver Hepatitis und Leberzirrhose waren bei der letzten Patientengruppe sämtliche hepatischen Proteine gegenüber der chronisch aggressiven Hepatitis vermindert. Diese Ergebnisse bestätigen den hohen Aussagewert der Untersuchungen der Proteinsynthese der Leber für die klinische und biopsische Einteilung der entzündlichen Lebererkrankungen.

Die Immunglobuline gestatten hier keinerlei Differenzierung und sind als unspezifische Reaktion zu werten.

Auch Korrelationsuntersuchungen zwischen den hepatisch und extrahepatisch synthetisierten Proteinen ergaben bei Patienten mit Leberzirrhose einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen Gesamteiweiß und Albumin und Gesamteiweiß und Immunglobulin gamma-G. Außerdem konnten statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten zwischen Albumin und Haptoglobin und Albumin und der Thromboplastinzeit nach Quick nachgewiesen werden. Zwischen Albumin und Immunglobulinen bestand kein Zusammenhang. Daraus kann gefolgert werden, daß für Albumin, Haptoglobin und die Gerinnungsfaktoren eine gemeinsame Synthesstätte angenommen werden muß und ein entsprechender Abfall dieser Proteine Hinweise auf eine Syntheseleistungsstörung der Leber gibt. Unabhängig davon ist eine unspezifische Erhöhung der Immunglobuline zu werten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSEN, S.B.
Metabolism of Human Gamma Globulin
Verlag Blackwell Oxford 1964
2. ALLISON, A.C.
Haptoglobins. Blut 5, 201 (1959)
3. BARTH, W.F., R.D. Wochner, T.A. Waldmann, J.L. Fahey
Metabolism of Human Gammamakroglobulin
J. clin. Invest. 43, 1036 (1964)
4. BECKER, W., W. Rapp, H.G. Schwick, K. Störiko
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen
durch Immunpräzipitation
Z. Klin. Chem. 6, 113 (1968)
5. BENNHOLD H.
Das Menschliche Serumalbumin
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 17, 62 (1961)
6. BIRKE, G., S.O. Liljedahl, B. Olhagen, Plantin L.O. S. Ahlinder
Catabolism and Distribution of Gamma Globulin
Acta Med. Scand. 173, 589 (1963)
7. BJØRNEBOE M, M. Schwartz,
Investigations concerning the Changes in Serum Proteins
During Immunisation. The Cause of Hypoalbuminia with High
Gamma Globulin Values
J. Exp. Med. 110, 159 (1959)
8. BETTONE E, R. Corda, P.A. Macchia, A. Falorni, G. Baldini,
V. Badas
Il quadro immunoglobulinico nell'epatite infettiva acuta
dell'infanzia
Minerva Pediat. 19, 2311 (1967)
9. BRAMBELL, F.W.R, W.A. Hemmings, I.G. Morris
Atheoretical Model of Gamma Globulin Catabolism
Nature 203, 1352 (1964)

10. CESCHKA J., E. Rissel, F. Wewalka
Papieroelektrophoretische Serumeiweißuntersuchungen bei
Leberzirrhosen
Klin. Wschr. 34, 341 (1956)
11. COHEN S., A.H. Gordon, C. Matthews,
Catabolism of Gamma-Globulin by the Isolated Perfused
Rat Liver
Biochem. J. 82, 197 (1962)
12. COHEN S.,
Gamma-Globulin Metabolism
Brit. Med. Bull. 19, 202 (1963)
13. COLOMBI A.
Blutgerinnungsfaktoren als Index für den Schweregrad einer
akuten Hepatitis
Schweiz. Med. Wschr. 97, 1716 (1967)
14. DEICHER H., P. Otto, E. Gleichmann
Quantitative Serum Immunglobulin Determinations in Active
Chronics Hepatitis and Idiopathic Cirrhosis
Bayer-Symposion I 238 (1969)
Verlag: Springer Berlin-Heidelberg-New York 1969
15. DEUTSCH E., E. Geyer
Laboratoriumsdiagnostik
Verlag: August Steinkopf Berlin 1969
16. DYKES P.W.,
A Study of the Effects of Albumininfusions in Patients with
Cirrhosis of the Liver
Quart. J. Med. NS 30, 297 (1961)
17. EISENMENGER W.J.
Hepatic Funktion and Protein Metabolism in Cirrhosis of
the Liver.
Med. Cklin. N. Amer. 39, 719 (1955)
18. FAHEY J.L., A.G. Robinson
Factors Contrlling Serum Gamma-Globulin Concentration
J. Exp. Med. 118, 845 (1963)

19. FATEH-MOGHADAM A., R. Lemmerz, J. Eisenburg, M. Knedel
Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose und
Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen
Klin. Wschr. 47, 129 (1969)
20. FEIZI J.,
Immunglobulins in Chronic Liver Disease
Gut 9, 193 (1968)
21. FOSTER J.F.
Plasma Albumin
in: Putnam F.W., The Plasma Proteins Vol I 179 (1960)
Verlag: Academic Press 1960
22. FRANKS J.J., K.W. Edwards, W.W. Lackey, J.B. Fitzgerald
The Role of the Gut in Albumin Catabolism
II. Studies in Enterectomized Rabbits
J. Gen. Physiol. 46, 427 (1963)
23. FRICK P.,
Blut
Klinische Pathophysiologie, Herausgeb. Siegenthaler W.
Verlag: Georg Thieme, Stuttgart 1970
24. FRONESCO E., E. Almasan, R. Tudor
L'immunoélectrophorèse des protéines sériques au cours
des affections hépatiques chroniques
Acta Gastroent. Belg. 29, 870 (1966)
25. GILES J.P., S. Krugman,
Viral Hepatitis Immunglobulin Response During the Course
of the Disease
JAMA 208, 497 (1969)
26. GLEICHMANN E., H. Deicher
Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei ent-
zündlichen Lebererkrankungen
I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlauf
Klin. Wschr. 46, 171 (1968)

27. GLEICHMANN E., H. Deicher
Quantitative Immunglobulin Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten
II. Chronisch entzündliche Leberkrankheiten
Klin. Wschr. 46, 794 (1968)
28. GLEICHMANN E., H. Deicher
Quantitative Immunglobulin Bestimmungen als Parameter der Entzündungsreaktion bei chronisch entzündlichen Leberkrankheiten
Verh. Deutsch. Inn. Med. 74, 539 (1968)
29. GORDON A.H.
The Rates of Catabolism of Rat Transferrin in vivo and by the Perfused Rat Liver
Protides of the Biological Fluids. Proceedings of the Tenth Colloquium Bruges 1962.
Verlag: Elsevier Publishing Comp. Amsterdam 1963
30. GRUNDBACHER F.J., D.C. Shreffler
Changes in Human Serum-Immunglobulin Levels with Age and Sex
Z. Immunitätsforsch. 141, 20 (1970)
31. HAUFTOVA D.
Serum Caeruloplasmin in Acute Viral Hepatitis
Gastroenterologia 108, 309 (1967)
32. HAUPT H.
Gerinnungsfaktorenbestimmungen zur Leberfunktionsdiagnostik bei Hepatopatien infektiöser und nichtinfektiöser Genese im Kindesalter
Mschr. Kinderheilk. 114, 25 (1966)
33. HAUROWITZ F.
Immunochemistry and the Biosynthesis of Antibodies
Verlag: Interscience Publishers 1968
34. HENDRIK A
Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Leberkrankheiten
Deutsch. Gesundh. 22, 1931 (1967)

35. HEREMANS J.F., A.O. Carbonara, G. Mancini, R. Lontie
Studies on Normal and Pathological Gamma 1A-Globulins
and their Subunits
Protides of the Biological Fluids. Proceedings of the
Eleventh Colloquium Bruges 1963
Verlag: Elsevier Publishing Comp. Amsterdam 1964
36. HITZIG W.H.
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin
Verlag: Springer Berlin-Heidelberg-New York 1963
37. HOBBS J.R.
Serum Proteins in Liver Disease
Proc. Roy. Soc. Med. 60, 1250 (1967)
38. HOLOBOROW E.J.,
An ABC of Modern Immunology
Lancet 1967
39. HUBERMAN A., G. Soberon
Albumin Synthesis in Slices of Cirrhotic Rats
Clin. Chim. Acta 29, 121 (1970)
40. HUMPHREY H., R.G. White
Immunology for Students of Medicine
Verlag: Blackwell Scientific Publications 1970
41. KALFF M.W.
A Population Study on Serum Immunglobulin Levels
Clin. Chim. Acta 28, 277 (1970)
42. KATZ J., A.C. Sellers, S. Golden
Plasma Albumin Catabolism in Tissue Slices
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 807 (1960)
43. KAUTZSCH E.
Hämsynthesestörungen im Ablauf der Hepatitis epidemica
Acta Hepatosplen. 13, 88 (1966)
44. KINDLER U, D. Koch
Die klinische Wertigkeit der Immunglobulinbestimmung bei
Lebererkrankung
Deutsch. Med. Wschr. 95, 1348 (1970)

45. KINDLER U., D. Koch
Zur Frage der Spezifität der Serumimmunglobulinbestimmung
bei der Diagnose der akuten Hepatitis im Vergleich zu an-
deren klinischchemischen Untersuchungen
Deutsch. Med. Wschr. 95, 1483 (1970)
46. KLUTHE R., R. Limma, W. Müller, H. Müller
Methodik und klinische Bedeutung der quantitativen Bestim-
mung des alpha-2-Serumhaptoglobins
Z. Klin. Chem. 1, 42 (1963)
47. KLUTHE R., P. Meyer
Bestimmungen des alpha-2-Haptoglobinspiegels bei Nieren-
erkrankungen
Klin. Wschr. 39, 314 (1961)
48. KOLLER F.
Blutgerinnung und Ikterus
in: Ikterus Herausgeb. Beck K.
Verlag: Schattauer, Stuttgart 1968
49. KOPP I., H. Gerhartz
Die klinische Bedeutung der Blutgerinnungsanalysen von
Leberkrankheiten
Arch. Klin. Med. 212, 97 (66)
50. KRAWITT L.
Serum Concentrations and Renal Clearances of Amino Acids
in Patients with Chronic Active Hepatitis
Gastroenterology 54, 866 (63)
51. KUUKRAL J.L., J.D. Kerth, R.J. Panncner, D.W. Cromer,
G.C. Henegar
Plasma Protein Synthesis in the Normal Dog and after
Total Hepatectomie
Surg. Gynec. Obstet. 113, 360 (1961)
52. LANA R.S.
The Cellular Distribution of Albumin in Normal Rat
Liver Demonstrated by Immunofluorescent Staining
Clin. Sci. 36, 157 (1969)

53. LORENTZ K., K. Gassdorf
Der diagnostische Wert der Caeruloplasminbestimmung in der
Enzymdiagnostik von Leberkrankheiten
Z. Gastroenterologie 6, 414 (1968)
54. MÄRKI H.H.
Eiweißstoffwechsel
in: Klinische Pathophysiologie, Herausgeb. Siegenthaler W.
Verlag: Georg Thieme Stuttgart 1970
55. MÄRKI H.H.
Zur Pathogenese der Serumprotein und Blutzellbild-Verschie-
bungen bei Leberzirrhose
Acta Hepatosplen. 7, 257 (60)
56. MÄRKI H.H., F. Wuhrmann
Plasmavolumen und Plasmaproteine bei akut-entzündlichen
Erkrankungen
Schweiz. Med. Wschr. 95, 736 (1965)
57. MARGEN S., H. Tarver
Comparative Studies on the Turnover of Serum Albumin in
Normal Human Subjects
J. Clin. Invest. 35, 1161 (1956)
58. MANCINI G., A. O. Carbonara, J.F. Hermans
Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial
Immunodiffusion
Immunochemistry 2, 235 (1965)
59. MCFARLANE A.S.
Measurement of Synthesis-Rates of Liver-Produced Plasma
Proteins
Biochem. J. 89, 277 (1963)
60. MISTILIS S.P., A.P. Skyring, C.R.B. Blackburn
Natural History of Active Chronic Hepatitis
Aust. Ann. Med. 17, 214 (1968)

61. MORELL A., W.D. Terry, T.A. Waldmann
Metabolic Properties of IgG Subclasses in Man.
J. Clin. Invest. 49, 673 (1970)
62. MÜTING D.
Der Eiweißstoffwechsel bei Leberkrankheiten
Verlag: Enke Stuttgart 1963
63. MÜTING D., H. Reikowski
Protein Metabolism in Liver Disease
in Progress in Liver Diseases Vol. II. Herausgeb. Popper H.
F. Schaffner
Verlag: Grune & Stratton New York-London 1965
64. NEUMAYR A., L. Peschl, H. Rettenbacher-Däubner
Veränderungen der Immunglobuline im Verlauf akuter und
chronischer Lebererkrankungen
Med.Klin. 66, 1728 (1971)
65. PERNIS B.
Zelluläre Aspekte der Antikörpersynthese
Klin.Wschr. 47, 1013 (1969)
66. PETERS J.H., C.A. Alper
Haptoglobin Synthesis, II. Cellular Localization Studies
J. Clin. Invest. 45, 314 (1966)
67. POPPER H.
Die chronische Hepatitis
Internist 7, 8 (1966)
68. PORTER R.R.
The Structure of Antibodies
Sci. Amer. 217 81 (1967)
69. PRELLWITZ, W., C.-H. Hammar, J. Dudeck
Haptoglobin und Caeruloplasmin bei Krankheiten der Leber
und der Gallenwege
Deutsch. Med. Wschr. 93, 1277 (1968)

70. PRELLWITZ W.
Klinisch-chemische Diagnose und Differentialdiagnose
der Lebererkrankungen
Therapiewoche 20, 1421 (1970)
71. PRELLWITZ W.
Klinisch-chemische Diagnostik
Verlag: Georg Thieme Stuttgart 1972
72. MILLER L.L.
Entstehungsorte, Speicherorte und Umsatz der Serumproteine
Verhand. Deutsch. Ges. Inn. Med. 66, 250 (1960)
73. RIVIN H.A.
An Improved Calorimetric Encymatic Assay of Caeruloplasmin
J. Lab. Clin. Med. 58, 161 (1961)
74. REEVE E.B., J.R. Pearson, D.C. Martz
Plasma Protein Synthesis in the Liver: Method for Measurement
of Albumin Formation in Vivo
Science 139, 914 (66)
75. RICHTER E., S. Clauditz, B. Leinweber, H.A. Kühn
Erhöhte Proteinsynthese in Leberpunktaten von Patienten
mit akuter Hepatitis
Acta Hepatosplen. 15, 376 (1968)
76. RIVA G.
Das Serumeiweißbild
Verlag: Hans Huber Bern-Stuttgart 1957
77. ROEICKE D., H. Jungfer,
IgG I, II, III: Eine neue Einteilungs-Möglichkeit für
Human IgG
Klin.Wschr. 48, 752 (1970)
78. ROGENTINE G.N., D.S. Rove, J. Bradley, T. Waldmann, J.L. Fahey
Metabolism of Human Immunoglobulin B (IgD).
J. Clin. Invest. 45, 1467 (1966)

79. ROSER H.
Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen bei Lebererkrankungen.
Münch. Med. Wschr. 112, 1392 (1970)
80. ROTHSCHILD M.A., M. Oratz, S.S. Schreiber,
Current concepts of Albumin Metabolism
Gastroenterology 58, 402 (1970)
81. ROTHSCHILD M.A., M. Oratz, D. Zimmon, S.S. Schreiber,
I. Weiner, A. van Caneghem
Albumin Synthesis in Cirrhotic Subjects with Ascites.
Studied with Carbonate ^{14}C .
J. Clin. Invest. 48, 344 (1969)
82. ROTHSCHILD M.A., M. Oratz, C. Evans, S.S. Schreiber
Alternations in Albumin Metabolism after Serum and
Albumin Infusions
J. Clin. Invest. 43, 1874 (1964)
83. ROTHSCHILD M.A., A. Baumann, R.S. Yalow, S.A. Berson,
Tissue Distribution of I^{131} -labelled Human Serum Albumin
Following Intravenous Administration
J. Clin. Invest. 34, 1354 (1955)
84. SCHMID M.
Leber
in: Klinische Pathophysiologie, Herausg. W. Siegenthaler
Verlag: Georg Thieme, Stuttgart 1970
85. SCHULTZE H.E., J.F. Heremans
Molecular Biologie of Human Proteins Vol. I
Verlag: Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1966
86. SCHUHMACHER K., M. Kessler
Quantitative Bestimmung von Serumproteinen durch radi-
ale Immundiffusion
Z. Klin. Chem. 6, 193 (1968)
87. Schumacher G., H.D. Schlumberger
Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von
Haptoglobin
Klin. Wschr. 40, 67 (1962)

88. SEIFERT E.
Verlaufsbeobachtungen bei akuter Virushepatitis
Wien.Klin.Wschr. 78, 736 (1966)
89. SEIFERT E.
Zur Prognose der Virushepatitis
Gastroenterologie 107, 294 (1967)
90. SOLOMON A, T.B. Tomasi
Metabolism of IgA (B2A) Globulin
Clinical Research 12, 452 (1964)
91. SPELLBERG M.A., C. Cohn, W.O. Wolfson, C. Shore
Gastroenterology 14, 11 (1950)
92. STERLING K.
Serum Albumin Turnover in Laennec's Cirrhosis as
Measured by J¹³¹-tagged Albumin.
J.Clin.Invest. 30, 1238 (51)
93. STERNLIEB I. I.H. Scheinberg,
Caenuloplasmin in Health and Disease
Ann. N. Y. Acad. Sci. 94, 71 (1961)
94. STÖRIKO K.
Normal Values for 23 Different Human Plasma Proteins
Determinind by Single Radial Immunodiffusion
Blut 16, 200 (1968)
95. SHERLOCK S.
The Immunology of Liver Disease
Amer. J. Med. 49, 693 (1970)
96. STURM A.
Grundbegriffe der Inneren Medizin und Neurologie
Verlag: G. Fischer, Stuttgart 1968
97. TISELIUS A
The Moving Boundary Method of Studying The Electrophoresis
of Proteins. Nova Acta Regiae Societ
Scientiarum Upsaliensis, Series IV, Vol 7, Fasc. 11 (30) 1

98. TOMASI T.B. jr., W.A. Tisdale
Serum Gamma-Globulins in Acute and Chronic Liver Diseases
Nature 201, 834 (1964)
99. TOMASI T.B. jr.
Diseases of the Liver
in: Immunological Diseases. Herausg. M. Samter, H.L. Alexander
Verlag: Little & Brown & Co. Boston 1965
100. UHR J.W., G. Möller
Regulatory Effect of Antibody on the Immune Response.
Advances Immun. 8, 81 (1968)
101. VORLANDER K.O.
Immunität
in: Klinische Pathophysiologie. Herausg. Siegenthaler W.
Verlag: Georg Thieme, Stuttgart 1970
102. WALDMANN T.A., W. Strober
Metabolism of Immunoglobulins
Prog. Allerg. 13, 1 (1969)
103. WATKINS T., D.E.H. Tee
Catabolism of IgG-Globulin and Myeloma Proteins of the
Subclasses IgG 1 and IgG 2 in a Healthy Volunteer
Immunology 18, 537 (1970)
104. WEWALKA F.
Lebercirrhose und Serumproteine (mit besonderer Berücksichtigung atypischer Fälle)
Wien. Z. Inn. Med. 42, 85-134, 145-176 (1961)
105. WETTERFORS J.
Albumin
Acta Med. Scand. (Suppl) 430, 77 (1965)
106. WILSON I.D., G. Onstad, R.C. Williams
Serum Immunoglobulin-Concentrations in Patients with
Alcoholic Liver Disease
Gastroenterology 57, 59 (1969)

107. WOLLHEIM F.A.

Immunoglobulins in the Course of Viral Hepatitis and
in Cholestatic and Obstructive Jaundice

Acta Med. Scand. 183, 473 (1968)

108. WUHRMANN F., H.H. Märki

Dysproteinämien und Paraproteinämien

Verlag: Schwabe & Co., Basel-Stuttgart 1963

109. WUHRMANN F., C. Wunderly

Die Bluteiweißkörper des Menschen

Verlag: Benno Schwabe, Basel 1957

Lebenslauf

Am 24.2.1944 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hans KAPP und seiner Ehefrau Elfriede geboren. Meine Schulzeit endete 1965 mit am Gutenberg-Gymnasium in Mainz bestandem Abitur. Im Sommer-Semester 1965 war ich für die Fächer Chemie, Physik und Biologie an der Universität Mainz eingeschrieben, da ich ohne kleines Latinum nicht zum Studium der Medizin zugelassen werden konnte. Nach bestandener Ergänzungsprüfung im Lateinischen (Heinrich-v.-Gagern-Gymnasium Frankfurt/M.) begann ich im Winter-Semester 1965 an der Justus-Liebig-Universität Gießen mit dem Medizinstudium. Dort legte ich im Frühjahr 1966 bzw. Herbst 1967 die naturwissenschaftliche und die ärztliche Vorprüfung ab. Ab dem Wintersemester 1967 studierte ich wieder an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Hier bestand ich auch in der Zeit vom Juli bis Dezember 1970 die Prüfungen zum medizinischen Staatsexamen. Als Medizinalassistent war ich ein halbes Jahr in der chirurgischen Abteilung des Evang. Krankenhauses in Bochum-Linden, fünf Monate auf der cardiolog. Abteilung der Medizinischen Universitäts-Klinik in Freiburg und einen Monat in der Landpraxis von Herrn Dr. Bruchhäuser in Ulrichstein/Vogelsberg. Seit meiner Approbation im April 1972 arbeite ich dort als Assistent.

